Aus der Klinik und Poliklinik
für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Freien Universität Berlin
im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus
Direktor: Professor Dr. med. Günter Stüttgen

# VACCINIA-ANTIGEN BEI CUTANEM ERYTHEMATODES

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Peter Hagen
aus Hamburg

1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552710_0106

Aus der Klinik und Poliklinik
für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Freien Universität Berlin
im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus
Direktor: Professor Dr. med. Günter Stüttgen

# VACCINIA-ANTIGEN BEI CUTANEM ERYTHEMATODES

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Peter Hagen
aus Hamburg

Referent: Professor Dr. med. STÜTTGEN

Korreferent: Professor Dr. med. GILLERT

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am 19. 4. 1973

# INHALTSÜBERSICHT


| | | Seite |
|---|---|---|
| I. | Einleitung | 1 |
| II. | Cutaner Erythematodes | 2 |
| III. | Interferon | 6 |
| IV. | Vaccinia-Antigen | 7 |
| V. | Patienten, Material und Methode | 9 |
| VI. | Eigene Untersuchungen | 11 |
| VII. | Ergebnisse | 35 |
| VIII. | Diskussion | 37 |
| IX. | Zusammenfassung | 42 |
| X. | Literaturverzeichnis | 43 |
| XI. | Lebenslauf | 56 |

# I. EINLEITUNG

Die Therapie des cutanen Erythematodes ist, der noch unbekannten Ätiologie dieses Hautleidens entsprechend, symptomatisch und ihr Erfolg unterliegt beim einzelnen Patienten Schwankungen.

Ausgehend von Berichten über den Nachweis virusähnlicher Partikel in Zellen des Nierenglomerulums (GYÖRKEY, 35) und der Epidermis (PRUNIERAS, 70) von Erythematodes-Kranken und anknüpfend an die Beobachtungen von CABRÉ (14) und den Bericht von MARUYAMA (63), daß Fälle von cutanem und subakutem Erythematodes nach Hinzutreten einer Varizellen-Zoster-Virus-Infektion rezidivlos abheilten, wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob diese Beobachtungen therapeutisch nutzbar gemacht werden können. Wir versuchten, über eine Erhöhung des Interferonspiegels in der Haut - einem Effekt unter anderem der Varizellen-Zoster-Virus-Infektion (ARMSTRONG, 2) - eine therapeutische Beeinflussung des cutanen Erythematodes herbeizuführen.

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluß von Vaccinia-Antigen-Behringwerke auf die Hauterscheinungen und einige Laboruntersuchungsergebnisse bei Patienten mit cutanem Erythematodes.

## II. CUTANER ERYTHEMATODES

Der Erythematodes, früher und im angelsächsischen Schrifttum auch heute noch als Lupus erythematosus bezeichnet und von VEIEL (91) ausführlich beschrieben, ist eine nicht sehr seltene Krankheit; HERRMANN (40) gibt die Häufigkeit der chronischen Form mit 0,12 bis 2,67 % aller Hautkrankheiten an. Menschen jeden Alters und Geschlechts, bevorzugt jedoch Frauen und das Lebensalter zwischen 20 und 40 Jahren, können betroffen sein (DUBOIS, 22). Von den meisten Autoren werden die verschiedenen Formen des Erythematodes als ein Spektrum betrachtet, das insgesamt den Erythematodes chronicus discoides, den Erythematodes chronicus disseminatus, den Erythematodes chronicus cum exacerbatione acuta, den Erythematodes subacutus und den Erythematodes acutus umfaßt (DOEGLAS, 21; RANDOW, 73; HAIM, 36). Beim Erythematodes chronicus discoides sind die Läsionen auf das Gesicht, die Ohren und die Kopfhaut beschränkt, beim Erythematodes chronicus disseminatus sind außerdem noch andere Hautbezirke betroffen. Die mit "acutus" bezeichneten Erythematodesformen weisen eine Beteiligung innerer Organe auf.

Klinisch stellt der cutane Erythematodes eine entzündliche Erkrankung der Haut dar, welche die dem Licht exponierten Körperteile bevorzugt befällt und eine charakteristische morphologische Ausprägung hat: scharf begrenzte, flach erhabene Erytheme mit follikulären Hyperkeratosen und Teleangiektasien, die sich im typischen Falle schmetterlingsförmig auf Nasenrücken und Wangen ausbreiten, randwärts fortschreiten und im Zentrum mit einer Narbe oder narbigen Atrophie abheilen. Der Verlauf ist chronisch, oft über Jahrzehnte hinweg.

Durch histologische und immunologische Kriterien ist der cutane Erythematodes weitgehend definiert: histologisch findet man eine Orthohyperkeratose, Wechsel von Atrophie und Akanthose in der Stachelzellschicht, Verflüssigungsdegeneration des stratum basale, Ödem des oberen Corium und perivaskuläre lymphozytäre Infiltrate (PASCHER, 69).
Immundiagnostisch wird das Vorkommen von Immunglobulinen im Serum nachgewiesen, die Antikörpernatur haben und mit Komponenten verschiedener Zellen reagieren. Antinukleäre Antikörper werden mit dem "L.E.-Test" erfaßt. Durch die Reaktion eines solchen antinukleären Antikörpers mit dem Nukleoprotein humaner Leukozytenkerne wird die "L.E.-Zelle" (HARGRAVES, 38) induziert; diese ist ein Granulozyt mit phagozytierten Einschlußkörperchen, die wahrscheinlich von zerstörten Zellkernen stammen. Der L.E.-Test fällt nur bei ca. 5 % der Patienten mit cutanem Erythematodes positiv aus (PASCHER, 69). Der Nachweis des L.E.-Zellphänomens macht das Vorliegen einer akuten Erythematodes-Verlaufsform wahrscheinlich.
Fluoreszenzoptisch läßt sich mit Hilfe von fluoreszeinmarkierten Anti-Human-Immunglobulinen die Ablagerung von Immunglobulinen und Komplement an der dermal-epidermalen junction (BURNHAM, 12; CORMANE, 17) und in Gefäßwänden (DE LA FAILLE, 20) zeigen, wobei es sich um die Immunglobuline Ig A, Ig G und Ig M handelt, die beim cutanen Erythematodes nur in befallener Haut (CORMANE, 18; CHORZELSKI, 16; KALSBEEK, 53) bei etwa 60 % der Patienten (BURNHAM, 13) nachweisbar sind. Es ist unklar, ob diese Ablagerungen antinukleäre Antigen-Antikörper-Komplexe oder Basalmembran-Antikörper oder beides sind (BURNHAM, 11).

Über die Ätiologie des Erythematodes sind in den letzten Jahren verschiedene Vorstellungen in den Vordergrund gerückt: Das Sonnenlicht - wie der Frost schon lange als auslösender Faktor des Erythematodes bekannt (VEIEL, 91) - wird von einigen Autoren als ätiologisch bedeutend diskutiert (FREEMAN, 25), seit TAN (88) bei Kaninchen die Entstehung von Antikörpern gegen lichtdenaturierte DNA nachgewiesen hat. BURCH u. ROWELL (10) sehen eine genetisch determinierte Prädisposition zum Erythematodes, während wieder andere Autoren von einem hyperergischen Krankheitsbild, von der "Spätreaktionskrankheit" (KLINGMÜLLER, 59; GRICE, 34) sprechen oder das Leiden als Folge mangelhafter Ausbildung oder des Verlustes der erworbenen Immuntoleranz (SÖNNICHSEN, 83) betrachten. Nach MUELLER-ECKHARDT (65) neigt die Mehrzahl der Untersucher heute zu der Hypothese von der Umgehung der Immuntoleranz, wonach die Entstehung von Autoantikörpern beim Erythematodes Folge eines antigenen Stimulus ist, der auf normal reagierendes Gewebe trifft. Ob der antigene Reiz endogenen oder exogenen Ursprungs ist, ist nicht geklärt.
Das Auftreten von Autoantikörpern wird von DRZENIEK und ROTT (zitiert nach DEICHER, 19) damit erklärt, daß bestimmte RNA-Viren körpereigene Zellbestandteile in ihre Hülle aufnehmen und mit immunkompetenten Zellen in Kontakt bringen können.

In den letzten Jahren sind von vielen Autoren virusähnliche Strukturen in glomerulären Endothelzellen (GYÖRKEY, 35; KAWANO, 55) bei 62 % der Nierenbiopsien (BLOODWORTH, 6) und in Lymphknoten (MÜLLER-HERMELINK, 66) sowie in der Haut (PRUNIERAS, 70; NORTON, 68) bei Patienten

mit einer akuten Verlaufsform des Erythematodes und auch in Hautläsionen (HASHIMOTO, 39; PRUNIERAS, 70; SCHMITT, 78) sowie in den Lymphozyten von Hautläsionsinfiltraten (PRUNIERAS, 72) bei Patienten mit cutanem Erythematodes elektronenoptisch gesehen worden. Nach GRAUSZ (31) wurden solche Einschlüsse auch in Nierenglomerulum-Endothelzellen bei Patienten, deren cutaner Erythematodes bald darauf in einen akuten überging, gefunden. SCHMITT (79) beobachtete die Veränderung der Wirtszelle unter dem Einfluß solcher virusähnlichen Einschlüsse.
GYÖRKEY (35) und SINKOVICS (81, 82) leiten von diesen Befunden die Vorstellung ab, daß beim Erythematodes in Parenchymalzellen ein RNA-Virus in seiner hüllenlosen Nukleokapsidform vorliegt und gegen diese somit veränderten Zellen eine Immunreaktion auslöst. Sind Lymphzellen oder Zellen des Lymphoretikularsystems Wirt des defekten Virus, so ist ihre immunologische Aktivität unterdrückt oder verändert. So können "Autoimmun"-Effekte und Immunsuppression nebeneinander bestehen (GYÖRKEY, 35; SINKOVICS, 81, 82).

In der Therapie des cutanen Erythematodes werden neben Lichtschutz- und Kortikoidsalben hauptsächlich die $CO_2$-Schnee-Behandlung, die Verätzung der Areale mit Acidum carbolicum liquefactum und die intrafokale Unterspritzung mit Kortison-Kristallsuspension verwendet und bei hartnäckigen oder floriden, insbesondere bei disseminierten Fällen Antimalariamittel oder Kortikosteroide oral gegeben (KORTING, 60; GOLD, 30).

## III. INTERFERON

Seit seiner Entdeckung durch ISAACS u. LINDENMANN (49) ist die Rolle des Interferons bei verschiedenen Erkrankungen, besonders in der Haut, von vielen Autoren untersucht worden; trotzdem ist es bisher nicht gelungen, den Begriff Interferon klar zu definieren (JUNGWIRTH, 52), weder funktionell, da Interferon verschiedenen Virus-Zell-Systemen gegenüber unterschiedlich wirksam ist, noch chemisch, da eine genügende Reinigung bisher nicht möglich war und sich anscheinend mehrere Komponenten zusammenfinden müssen, um den Effekt der Virusinterferenz hervorzurufen. VILCEK (92) spricht von "Interferonen" als "von Zellen stammenden Proteinen mit bestimmten physikalischen und chemischen Eigenschaften, die durch einen gemeinsamen Mechanismus der Induktion von antiviraler Resistenz in sensitiven Zellen charakterisiert sind."
In vitro sowie in vivo können Zellen von verschiedenen Agentien dazu angeregt werden, Interferon zu synthetisieren: von den meisten Viren, aktiven wie inaktivierten (HO, 45), von Bakterien und ihren Produkten sowie von synthetischen Polymeren, wie etwa Polyinosin-Polycytidyl-Säure (BODO, 7). Eine wichtige Rolle spielt bei der Interferoninduktion die Anwesenheit von doppelsträngiger RNA (KLEINSCHMIDT, 58; LAMPSON, 61); dementsprechend finden sich die meisten viralen Interferoninduzierer bei den Myxo- und Arboviren, von den DNA-Viren zählen hauptsächlich das Vaccinia- und die Herpesviren hierzu (HO, 45).
Das nach i.v.-Applikation eines Induktors im Körper zirkulierende Interferon wird von den Lymphozyten und den Zellen des retikuloendothelialen Systems gebildet (VILCEK, 92; GRESSER, 33). Nach STEWART (85) ist das Interferon

selbst nicht antiviral aktiv, vielmehr regt es erst die Zelle an, ihre eigene antivirale Aktivität zu entwickeln. FRIEDMAN (26) betrachtet die Fähigkeit, hinreichende Mengen Interferon zu bilden, als wichtigeren Faktor bei der Eindämmung einer Virusinfektion in der Haut als die Bildung von Antikörpern und die zelluläre Immunität. Besonders gegen solche Viren, die sich direkt von Zelle zu Zelle ausbreiten, ohne Antikörpern ausgesetzt zu sein, wie Vaccinia-, Herpes-simplex- und Varicella-Zoster-Virus, kommt dem intrazellulär aktiven Interferon eine entscheidende Bedeutung zu (FRIEDMAN, 26). Über den Zusammenhang zwischen ungenügender Interferonproduktion in der menschlichen Haut und Disseminierung einer Herpes-zoster-Infektion berichtet ARMSTRONG (2). EHRENGUT (24) räumt der Wirkung des Interferons eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der Pockenimmunität ein. Anhand der Befunde von GREEN (32), daß sensibilisierte Lymphozyten in vitro bei Kontakt mit dem spezifischen Antigen Interferon bilden, diskutiert HO (47) die mögliche Bedeutung des Interferons als Wirksubstanz der antiviralen Zellimmunität. Auch GREEN (32) selbst betrachtet die Interferoninduktion als einen Teil der Immunantwort.

## IV. VACCINIA-ANTIGEN

Die Verwendung des Vaccinia-Virus in der Humanmedizin geht auf den erfolgreichen Versuch JENNERS zurück, der 1798 ein Kind mit Kuhpockenlymphe impfte, um es gegen die Variola-Virus-Infektion zu immunisieren. Seit GILDEMEISTER u. HERZBERG (27) 1925 eine mögliche Verwandtschaft des Herpes-simplex- und des Vaccinia-Virus

diskutierten, wird die Vaccinia-Vakzinierung in der Therapie des chronisch-rezidivierenden Herpes simplex angewendet, obwohl bereits 1928 BEDSON die Nichtverwandtschaft beider Viren nachwies (zit. nach NEFF, 67). Es wurden Erfolge gegenüber dem Herpes simplex gesehen (SCHIFF, 76), ob nun lebende oder hitzeinaktivierte Vaccinia-Viren verwendet wurden (KERN, 57). Dies ließ wiederum einige Autoren an einer vaccinia-spezifischen Wirkung der Vakzinierung zweifeln (NEFF, 67), während andere die Wirkung des Vaccinia-Virus in einer Veränderung der Gewebeantwort vermuteten (KERN, 57).

Das Antigenmaterial formalininaktivierter Vaccinia-Viren wurde zuerst von HERRLICH (43) zur Pocken-Vorimmunisierung und zum Nachweis der Wiederimpflingseigenschaft bei narbenlosen Impflingen verwendet. Bereits v. PIRQUET hatte beobachtet, daß inokulierte avirulente Kuhpockenlymphe eine hyperergische Frühreaktion als Ausdruck vakzinaler Allergie hervorrufen kann (zit. nach EHRENGUT, 23). Nach HERRLICH (43) bewirkt nicht nur das lebende Virus, sondern auch das inaktivierte Vaccinia-Antigen eine humorale und eine Gewebeimmunität; durch beide wird die Bildung neutralisierender Antikörper gegen das Vaccinia-Virus bewirkt.
Die interferoninduzierende Wirkung des Vaccinia-Virus ist vielfach untersucht worden: GLASGOW u. HABEL (28, 29) zeigten die Interferoninduktion durch infektiöse und durch inaktivierte Vaccinia-Viren in vitro und in vivo beim Tier. FRIEDMAN (26) fand Interferon in der Meerschweinchenhaut bei Vaccinia-Infektion. WHEELOCK (94) und ARMSTRONG (2) wiesen Interferon in der menschlichen Haut in Vaccinia-Impfkrustenmaterial und im Bläscheninhalt bei einer Vaccinia generalisata nach. Umgekehrt wurde das Interferon als

stark wirksam gegen eine Ausbreitung und Vermehrung des Vaccinia-Virus gefunden (SCIENTIFIC COMMITEE, 80; ASCH, 3).

## V. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODE

An 24 Patienten mit cutanem Erythematodes wurde ein Therapieversuch mit Vaccinia-Antigen durchgeführt. Es handelte sich um 18 Frauen und 6 Männer, zwischen 23 und 73 Jahre alt, deren Hauterscheinungen im kürzesten Falle 1 Jahr, im längsten 40 Jahre bestanden. Alle Patienten waren früher erfolgreich gegen Pocken geimpft worden; bei keinem bestanden während des Beobachtungszeitraumes andere, zusätzlich therapierte Krankheiten. Die bisherige Medikation des cutanen Erythematodes wurde abgesetzt, mit Ausnahme der Ultralan-Gabe bei dem Patienten des Falles 10. Acht Patienten waren vor der Vakzinierung länger als drei Monate ohne Therapie geblieben.

Die Diagnose eines cutanen Erythematodes wurde vor der Vakzinierung bei allen Patienten histologisch gesichert, bei allen wurde eine Immunfluoreszenz-Untersuchung, ein L.E.-Test und eine L.E.-Zellsuche gemacht. Die Erythematodesherde aller Patienten wurden fotographiert. Nach dem Absetzen jeglicher zusätzlicher Therapie wurden die Patienten im Abstand von 2 Wochen insgesamt 3mal mit je 1 ml Vaccinia-Antigen-Behringwerke i.m. vakziniert und über insgesamt drei Monate beobachtet. Der Einfluß des Vaccinia-Antigens auf den cutanen Erythematodes wurde nach klinischen Veränderungen der Hautläsionen im Sinne von Remission oder Exazerbation beurteilt.

Daneben wurde teilweise auf Änderungen im Auftreten des L.E.-Phänomens und Veränderungen des fluoreszenzoptischen Befundes (bei drei Patienten) geachtet.
Der L.E.-Test wurde als "Objektträgerschnelltest zum Nachweis der Antinukleoprotein-Faktoren" mit Materialien der Fa. Travenol (HYLAND-LE-Test) durchgeführt.
Die direkte Nachweismethode der Immunfluoreszenz wurde nach WELLER u. COONS (93) durchgeführt, indem 5 $\mu$ dicke Scheiben eines Probeexcidates nach 30minütiger Inkubation mit fluoreszenzmarkierten, 1 : 10 mit COONS-Puffer verdünnten Antiseren (Anti-Ig A, Anti-Ig M, Anti-Ig G) beziehungsweise mit Komplement ($ß_1$A) in einer feuchten Kammer und nach Waschung mit COONS-Puffer (4mal je 5 Minuten) getrocknet, dann mit einem Glycerin-COONS-Puffer-Gemisch (9 : 1) eingedeckt und im UV-Licht im Fluoreszenzmikroskop betrachtet wurden.
Zur L.E.-Zellsuche wurde das Blut nach der Methode von MARMONT (62) bearbeitet.
Das Vaccinia-Antigen-Behringwerke wurde bei $6^{o}$C im Kühlschrank gelagert. Zur Vermehrung des Vaccinia-Virus dienen Kaninchennieren-Gewebekulturen in einem synthetischen Nährmedium, das geringe Mengen von Streptomycin und Neomycin enthält. Die Inaktivierung erfolgt durch Formaldehyd. 1 ml Vaccinia-Antigen enthält mindestens $10^6$ $GKID_{50}$ (Gewebekultur-Infekt-Dosis 50 %); zur Verstärkung der immunisierenden Wirkung ist Aluminiumhydroxid zugesetzt. Als Indikatorfarbstoff wird Phenolrot (Phenolsulfthalein) verwendet (BEHRINGWERKE).

## VI. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Fall 1 : Patient A.M., 32 Jahre alt.
Seit zwei Jahren groblamelläre Schuppung, Rötung und Infiltrationen an beiden Ohrmuscheln und retroaurikulär. Unter Kälteexposition regelmäßig Verschlechterung.

Letzte Therapie: Contralum-Lichtschutzsalbe, Celestan-V-Creme.

Histologischer Befund: typischer Erythematodes chronicus discoides.

Immunfluoreszenz: positiv (Nachweis von Ig M an der dermalen-epidermalen Übergangszone)

L.E.-Zellen mehrfach nicht nachweisbar

L.E.-Test negativ

Verlauf: nach der ersten Vakzinierung Abblassung beider Ohren, nach 3 Wochen wieder zunehmende Rötung und knotige Infiltrationen der Ohrläppchen, dem ursprünglichen Befund gleichend.

L.E.-Zellen nicht nachweisbar

Immunfluoreszenz: positiv (Ig M)

Synopsis: keine wesentliche Änderung des Erythematodes cutaneus.

Fall 2 : Patientin B.E., 72 Jahre alt.
Seit zwei Jahren von beiden Wangenpartien ausgehend, sich auf Stirn, Dekolletébereich, Rücken und Arme ausbreitend, kleine linsenförmige rötliche Effloreszenzen, zum Teil konfluierend.

Letzte Therapie: Contralum-Lichtschutzsalbe, Jellin-Creme

Histologischer Befund: typischer Erythematodes

Immunfluoreszenz: positiv (nur Ig M)

L.E.-Zellen mehrfach nicht nachweisbar

L.E.-Test negativ

Verlauf: Außer einer von der Patientin angegebenen Herabsetzung des Juckreizes konnte keine Veränderung des Hautbefundes gesehen werden.

L.E.-Zellen nicht nachweisbar

Synopsis: keine Veränderung des Erythematodes

Fall 3 : Patientin B.E., 60 Jahre alt.
Seit zehn Jahren Erythematodes cutaneus mit nachfolgender alopecia areata auf der Kopfhaut, seit 3 Jahren kleine papulöse Efflores-zenzen auf der linken Wange, dem rechten Nasenflügel und Nasenrücken sowie auf der Stirn.

Aus der Anamnese: Als Kind Varizellen, 1963 Herpes zoster thoracalis, seit 1 Jahr rezidivierender Herpes simplex am linken Mundwinkel.

Letzte Therapie: Volon-A-Tinktur, Jellin-Creme

Histologischer Befund: typischer Erythematodes chronicus discoides

Immunfluoreszenz: positiv (Ig G, Ig M, Ig A)

L.E.-Zellen mehrfach nicht nachweisbar

L.E.-Test negativ

Verlauf: Nach der zweiten Vakzinierung verstärkte Schuppenbildung des Stirnherdes und geringgradige Ausbreitung des Nasenherdes um ca. 1 mm.

L.E.-Zellen nicht nachweisbar

Immunfluoreszenz: positiv (Ig G, Ig M, Ig A)

Synopsis: keine wesentliche Veränderung des Hautbefundes

Fall 4 : Patient B.W., 38 Jahre alt.
Seit 7 Jahren zwei erythrosquamöse Herde von etwa 3 cm Durchmesser über beiden Jochbögen, an den Rändern stark schuppend, teilweise mit starker hyperkeratotischer Pfropfenbildung, in der Mitte atrophisiert. Kleinere Herde an Wangen und Ohrmuscheln beidseits.

Letzte Therapie: keine

Histologischer Befund: typischer Erythematodes chronicus discoides

Immunfluoreszenz: positiv (Ig M)

L.E.-Zellen mehrfach nicht nachweisbar

L.E.-Test negativ

Verlauf: Nach anfänglich schwächerer Schuppenbildung klagte der Patient nach der dritten Vakzinierung über vermehrtes Jucken und Stechen im Bereich der befallenen Haut, ohne daß sich ein sichtbarer Befund erheben ließ.

L.E.-Zellen nicht nachweisbar

Synopsis: keine Veränderung des Erythematodes

Fall 5 : Patientin F.J., 64 Jahre alt.
Seit 9 Jahren zahlreiche umschriebene erythrosquamöse, hyperkeratotische Herde von Erbs- bis Markstückgröße im Bereich der linken Wange und Schläfe, des linken Ohrläppchens und der behaarten Kopfhaut, sowie seit zwei Jahren im Bereich der rechten Halsseite und der rechten Stirn, verbunden mit starkem Juckreiz.

Letzte Therapie: keine

Histologischer Befund: typischer Erythematodes chronicus discoides

Immunfluoreszenz: positiv (Ig M)

L.E.-Zellen mehrfach nicht nachweisbar

L.E.-Test negativ

Verlauf: Nach der ersten Vakzinierung deutliche Abblassung der Herde im Gesichtsbereich und Verminderung der Schuppenbildung sowie des Juckreizes für die Dauer einer Woche. In der Folgezeit stellte sich der ursprüngliche Befund wieder ein.

L.E.-Zellen nicht nachweisbar

Immunfluoreszenz: positiv (Ig M)

Synopsis: keine nachhaltige Änderung des Erythematodes

Fall 6 : Patientin H.K., 32 Jahre alt.
Seit zwei Jahren mehrere teils flache, teils papulöse erythematöse Herde auf beiden Wangen und beiden Nasenflügeln von Linsen- bis Pfennigstückgröße, insgesamt von schmetterlingsförmiger Ausbreitung. In den letzten Monaten unter der Therapie fast erscheinungsfrei.

Letzte Therapie: Resochin 0,25 g/d

Histologischer Befund: mit Erythematodes chronicus vereinbar

Immunfluoreszenz: positiv (Ig G, Ig A, Ig M)

L.E.-Zellen nicht nachweisbar

L.E.-Test negativ

Verlauf: Nach 3 Wochen Vergrößerung der papulösen Herde auf den Wangen um ca. 2 mm; in den folgenden 2 Wochen weitergehende Exazerbation aller Herde und schließlich nach vier Wochen Exazerbation zu schmetterlingsförmiger Ausbreitung und Konfluenz der Herde.

L.E.-Zellen nicht nachweisbar

Synopsis: Exazerbation des Erythematodes

Fall 7 : Patientin H.D., 28 Jahre alt.
Seit dem 18. Lebensjahr besteht über Wangen und Nase ein schmetterlingsförmiges, zuletzt exsudativpapulöses Erythem, das starken Juckreiz hervorruft.

Letzte Therapie: Resochin 0,25 g/d, Contralum-Lichtschutzsalbe

Histologischer Befund: typischer Erythematodes chronicus discoides

Immunfluoreszenz: positiv (Ig M)

L.E.-Zellen mehrfach nicht nachweisbar

L.E.-Test negativ

Verlauf: Nach einer Woche geringgradige Exazerbation, Vergrößerung des schmetterlingsförmigen Hautareals, die im Verlaufe der folgenden Woche stärker wurde, jedoch geringer blieb als nach früheren Absetzungsversuchen des Resochins.

L.E.-Zellen nicht nachweisbar

Synopsis: verzögerte, abgeschwächte Exazerbation des Erythematodes

Fall 8 : Patientin J.H., 63 Jahre alt.
Seit 3 Jahren an der rechten Stirnseite ein etwa fingernagelgroßer erythematöser flacher Herd mit festhaftender Hyperkeratose.

Letzte Therapie: keine

Histologischer Befund: mit Erythematodes chronicus vereinbar

Immunfluoreszenz: negativ

L.E.-Zellen nicht nachweisbar

L.E.-Test positiv

Verlauf: Allmähliche Remission des Herdes innerhalb von 4 Wochen bis zum vollständigen Verschwinden.

L.E.-Zellen nicht nachweisbar

Synopsis: vollständige Remission des Erythematodesherdes

Fall 9 : Patient K.G., 55 Jahre alt.
Seit 7 Jahren bestehende einzelne erythematöse, leicht erhabene, wenig infiltrierte Herde von zuletzt etwa Pfennigstückgröße über beiden Jochbeinbögen.

Letzte Therapie: Celestan-V-Creme, Volon-A-Puder

Histologischer Befund: typischer Erythematodes chronicus discoides

Immunfluoreszenz: positiv (Ig A, Ig M)

L.E.-Zellen mehrfach nicht nachweisbar

L.E.-Test negativ

Verlauf: Nach der zweiten Vakzinierung deutliche Vergrößerung der bestehenden Herde und Auftreten neuer kleinerer papulöser Effloreszenzen, die schließlich Neigung zur Konfluenz zeigten, so daß nach insgesamt 5 Wochen wieder Volon-A-Tinktur verordnet wurde.

L.E.-Zellen nicht nachweisbar

Synopsis: Exazerbation des Erythematodes

Fall 10 : Patient L.E., 73 Jahre alt.
Seit 11 Jahren bestehende papulo-vesikulöse Effloreszenzen und umschriebene schuppende Hautbezirke von Stecknadelkopf- bis Markstückgröße auf den Wangen, dem Nasenrücken, an beiden Ohrmuscheln, auf der Stirn sowie auf der Brust auf dem Boden einer erythematösen Hautveränderung.

Letzte Therapie: Sanapredon-Lotio, Ultralan 20 mg/d

Histologischer Befund: mit Erythematodes cutaneus vereinbar

Immunfluoreszenz: positiv (Ig M)

L.E.-Zellen mehrfach nicht, einmal vereinzelt nachweisbar

L.E.-Test negativ

Verlauf: Nach der ersten Vakzinierung deutliche Abblassung der schmetterlingsförmigen Hautrötung, Remission der Effloreszenzen auf der Stirn. Im Verlauf der folgenden Wochen allmähliche Zunahme der Rötung und Exazerbation der Stirnherde bis zur Stärke des Ausgangsbefundes.

L.E.-Zellen nicht nachweisbar

Synopsis: kurzzeitige Remission, keine dauerhafte Beeinflussung des Erythematodes

Fall 11 : Patient L.W., 32 Jahre alt.
Seit 4 Jahren bestehende zahlreiche flachpapulöse Erytheme, bis zu Pfennigstückgröße, in beiden seitlichen Wangenpartien und im Kinnbereich lokalisiert. Mehrere frische Herde auf der Stirn.

Letzte Therapie: Betnesol-V-Creme, Contralum-Lichtschutzsalbe

Histologischer Befund: typischer cutaner chronischer Erythematodes

Immunfluoreszenz: negativ

L.E.-Zellen nicht nachweisbar

L.E.-Test negativ

Verlauf: Nach der ersten Vakzinierung Abblassen der Effloreszenzen im Wangen- und Kinnbereich, nach 2 Wochen erscheinungsfrei. Nach 4 Wochen Wiederauftreten der erythematösen Herde unter verstärkter Schuppenbildung. Schließlich Hautbefund wie vor der Vakzinierung.

L.E.-Zellen nicht nachweisbar

Synopsis: vorübergehende Remission, keine dauerhafte Beeinflussung des Erythematodes

Fall 12 : Patientin M.G., 39 Jahre alt.
Seit 5 Jahren auf der Nasenspitze ein etwa erbsgroßer geröteter infiltrierter Herd mit kleineren festhaftenden Hyperkeratosen und seit einigen Monaten auch kleine, papulöse Effloreszenzen auf dem Nasenrücken und dem linken Unterlid.

Aus der Anamnese: Als Kind Varizellen, 1962 Herpes zoster thoracalis

Letzte Therapie: Jellin-Creme, Contralum-Lichtschutzsalbe

Histologischer Befund: mit Erythematodes chronicus discoides vereinbar

Immunfluoreszenz: positiv (Ig A, Ig M)

L.E.-Zellen nicht nachweisbar

L.E.-Test negativ

Verlauf: Nach der ersten Vakzinierung Abblassen des Herdes auf der Nasenspitze und Remission der übrigen Effloreszenzen. Nach 3 Wochen Wiederauftreten der jüngeren Effloreszenzen, nach der dritten Vakzinierung vollständige Remission.

L.E.-Zellen nicht nachweisbar

Synopsis: vollständige Remission des Erythematodes

Fall 13 : Patient P.V., 42 Jahre alt.
Seit zwei Jahren im Bartbereich etwa zehn bis zu pfennigstückgroße erhabene gerötete infiltrierte Herde, die seit einigen Monaten Neigung zur Konfluenz zeigten.

Letzte Therapie: Celestan-V-Creme

Histologischer Befund: typischer Erythematodes chronicus discoides

Immunfluoreszenz: positiv (Ig M)

L.E.-Zellen nicht nachweisbar

L.E.-Test negativ

Verlauf: Im Beobachtungszeitraum konnte keine Veränderung des Hautbefundes gesehen werden, weder im Sinne einer Verkleinerung, noch im Sinne einer weiteren Konfluenz.

L.E.-Zellen nicht nachweisbar

Synopsis: keine Beeinflussung des Erythematodes

Fall 14 : Patientin P.G., 53 Jahre alt.
Ein seit 1947 bestandener, histologisch gesicherter Erythematodesherd an der Kinnspitze wurde 1960 gefräst. Seitdem eine pfennigstückgroße flache rote Effloreszenz auf der rechten Wange sowie unter Kälte- oder Sonnenlichteinfluß Auftreten kleiner roter papulöser Effloreszenzen im Bereich des gefrästen Herdes. Zuletzt unter der Therapie erscheinungsfrei.

Letzte Therapie: Resochin 0,25 g/d

Histologischer Befund: mit Erythematodes discoides vereinbar

Immunfluoreszenz: positiv (Ig G, Ig M)

L.E.-Zellen mehrfach nicht nachweisbar

L.E.-Test negativ

Verlauf: Zunächst keine Veränderung, nach drei Wochen nach mehrstündiger Kälte- (-16°C) und Sonnenlichtexposition vorübergehende, eintägige Exazerbation der Effloreszenzen im Kinnbereich. Danach wieder erscheinungsfrei.

L.E.-Zellen nicht nachweisbar

Synopsis: kurzer und milder Verlauf einer provozierten Exazerbation

Fall 15 : Patientin R.F., 53 Jahre alt.
Vor 15 Jahren aufgetretene Erythematodesherde auf der Stirn, dem Nasenrücken und der behaarten Kopfhaut waren seit zwei Jahren unter Imurek-Therapie verschwunden. Es blieb ein flacher erythematöser schuppender Bezirk von ca. 4 mm Durchmesser auf dem rechten Nasenflügel.

Letzte Therapie: Imurek 150 mg/d

Histologischer Befund: mit Erythematodes cutaneus vereinbar

Immunfluoreszenz: positiv (Ig M)

L.E.-Zellen mehrfach nicht nachweisbar

L.E.-Test negativ

Verlauf: Nach den Vakzinierungen zunächst keine Befundänderung, nach 4 Wochen Exazerbation des Stirnherdes und rasche Vergrößerung des Nasenflügelherdes, so daß wieder zur Therapie mit Imurek gegriffen wurde.

L.E.-Zellen nicht nachweisbar

Synopsis: Exazerbation des Erythematodes

Fall 16 : Patientin R. S., 32 Jahre alt.
Seit 4 Jahren ein zuerst fingernagelgroßer erythematöser, schuppender, flach-erhabener Herd im rechten Wangenbereich, der allmählich auf Fünfmarkstückgröße angewachsen war.

Aus der Anamnese: seit mehreren Jahren rezidivierender Herpes simplex an der Unterlippe.

Letzte Therapie: keine

Histologischer Befund: mit Erythematodes cutaneus vereinbar

Immunfluoreszenz: positiv (Ig G, Ig A, Ig M)

L. E. -Zellen mehrfach nicht nachweisbar

L. E. -Test negativ

Verlauf: Nach der ersten Vakzinierung Remission für die Dauer einiger Tage mit nachfolgender verstärkter Rötung des Herdgebietes. Nach der dritten Vakzinierung beständiges Abblassen.

L. E. -Zellen nicht nachweisbar

Synopsis: weitgehende Remission des Erythematodes cutaneus

Fall 17 : Patientin R.E., 51 Jahre alt.
Seit 17 Jahren zahlreiche flach-papulöse, wenig gerötete Effloreszenzen ohne Konfluenzneigung auf den Wangen, der Nase und der Stirn, unter Sonnenlichteinfluß verstärkt.
Unter Resochin-Therapie jeweils erscheinungsfrei.

Letzte Therapie: keine

Histologischer Befund: mit Erythematodes chronicus discoides vereinbar

Immunfluoreszenz: negativ

L.E.-Zellen mehrfach nicht nachweisbar

L.E.-Test negativ

Verlauf: Unter der Vakzinierungsbehandlung konnte während der Beobachtungszeit keine Veränderung des Hautbefundes gesehen werden.

L.E.-Zellen nicht nachweisbar

Synopsis: keine Beeinflussung des Erythematodes

Fall 18 : Patientin S.H., 42 Jahre alt.
Seit 5 Jahren, zuerst nur auf beiden Nasenflügeln, später auf beide Wangen und Unterlider übergreifend, mehrere kleinflächige, leicht erhabene erythematöse Herde, die zur Exazerbation unter Sonnenlichteinfluß neigen. Zuletzt unter der Therapie erscheinungsfrei.

Letzte Therapie: Betnesol-V-Creme, Contralum-Lichtschutzsalbe

Histologischer Befund: typischer Erythematodes chronicus discoides

Immunfluoreszenz: negativ

L.E.-Zellen mehrfach nicht nachweisbar

L.E.-Test negativ

Verlauf: Trotz Kälte- und Lichtexposition im Beobachtungszeitraum keine Exazerbation; keine sonstige Veränderung.

L.E.-Zellen nicht nachweisbar

Synopsis: Ausbleiben einer Exazerbation trotz Expositionsprovokation

Fall 19 : Patientin S. L., 71 Jahre alt.
Ein ca. markstückgroßer Erythematodesherd, der seit 1942 auf der rechten Stirnseite bestanden hatte, war 1966 excidiert und histologisch diagnostiziert worden. Seit 1960 besteht eine schmerzhafte Rötung und Infiltration im Bereich beider Oberlider und der Glabella, bei starker Sonnenlichtempfindlichkeit.

Letzte Therapie: diverse Lichtschutzsalben

Histologischer Befund: typischer Erythematodes cutaneus

Immunfluoreszenz: negativ

L. E. -Zellen mehrfach nicht nachweisbar

L. E. -Test negativ

Verlauf: allmähliche Abblassung beider Oberlider, Rückgang der Infiltration, Verminderung der Sonnenlichtempfindlichkeit.

L. E. -Zellen nicht nachweisbar

Synopsis: weitgehende Remission des Erythematodes

Fall 20 : Patientin S.I., 63 Jahre alt.
Von 1926 - 1946 bestand ein Erythematodesherd auf der Nasenspitze, der nach Goldinjektionen verschwand. Jetzt seit 5 Jahren eine knötchenförmige Rötung, etwa pfennigstückgroß, auf dem rechten Nasenflügel, zentral atrophisiert, randwärts mit hyperkeratotischer Pfropfenbildung.

Aus der Anamnese: Als Kind keine Varizellen, 1926 Herpes zoster thoracalis, 1968 Herpes simplex auf der Haut über dem rechten Schulterblatt.

Letzte Therapie: keine

Histologischer Befund: mit floridem Erythematodes vereinbar

Immunfluoreszenz: positiv (Ig M)

L.E.-Zellen nicht nachweisbar

L.E.-Test negativ

Verlauf: Nach 3 Wochen geringgradiges Abblassen und Abflachen des Herdes im Bereich des Nasenrückens. Insgesamt keine deutliche Veränderung.

L.E.-Zellen nicht nachweisbar

Synopsis: keine deutliche Beeinflussung des Erythematodes

Fall 21 : Patientin T.E., 64 Jahre alt.
Ein etwa 20 Jahre lang bestandener Erythematodes auf der behaarten Kopfhaut und im Dekolletébereich sowie auf beiden Unterarmen und Handrücken zeigte nach Goldinjektionen und Anwendung von Steroidsalben eine Remission über mehrere Jahre. Vor 2 Jahren nach Sonnenlichtexposition starke Exazerbation zu erythematösen, flach-papulösen, pfennigstückgroßen hyperkeratotischen Herden an den ursprünglichen Lokalisationen. Unter der Therapie Erhaltung eines weitgehend stationären Bildes.

Letzte Therapie: Ultralan oral 20 mg/d

Histologischer Befund: mit Erythematodes integumentalis vereinbar

Immunfluoreszenz: negativ

L.E.-Zellen nicht nachweisbar

L.E.-Test negativ

Verlauf: Nach der 2. Vakzinierung trat eine mäßiggradige Exazerbation aller Erythematodesherde auf, die allmählich stärker wurde und schließlich zur Wiederverordnung von Ultralan zwang.

L.E.-Zellen nicht nachweisbar

Synopsis: Exazerbation des Erythematodes

Fall 22 : Patientin W.C., 52 Jahre alt.
Seit 5 Jahren ein etwa markstückgroßer, feinschuppender, etwas erhabener Herd auf der rechten Stirnseite sowie drei 4 bis 5 cm im Durchmesser große erhabene, in der Mitte atrophisierte, am Rande stark hyperkeratotische Herde auf dem Rücken zwischen den Schulterblättern. Unter Ultralan-Therapie bestand dieser Befund drei Jahre lang, seit einigen Monaten nahm die Patientin selbständig keine Medikamente mehr, es zeigten sich jetzt zahlreiche rote papulöse Effloreszenzen auf dem Rücken, um die alten Herde gruppiert.

Letzte Therapie: keine

Histologischer Befund: mit Erythematodes integumentalis vereinbar

Immunfluoreszenz: negativ

L.E.-Zellen mehrfach nicht nachweisbar

L.E.-Test negativ

Verlauf: Die frischen papulösen Effloreszenzen breiteten sich weiter aus und zeigten Neigung zur Konfluenz, so daß nach insgesamt 8 Wochen wieder Ultralan verordnet wurde.

L.E.-Zellen nicht nachweisbar

Synopsis: keine Beeinflussung einer spontanen Exazerbation

Fall 23 : Patientin Z.G., 50 Jahre alt.
Seit einem Jahr zahlreiche erythematöse, flach-papulöse, etwa linsengroße Herde auf der Stirn, an der Stirn-Haar-Grenze und auf der behaarten Kopfhaut. Unter der Therapie Remission bis auf kleine rötliche erhabene Effloreszenzen an der Stirn-Haar-Grenze.

Letzte Therapie: Resochin 0,25 g/d

Histologischer Befund: typischer Erythematodes chronicus discoides

Immunfluoreszenz: negativ

L.E.-Zellen mehrfach nicht nachweisbar

L.E.-Test negativ

Verlauf: Zuerst keine Befundänderung, nach 5 Wochen Ausbreitung und verstärkte Rötung der Effloreszenzen an der Stirn-Haar-Grenze, so daß die Patientin sich selbst wieder Resochin zuführte.

L.E.-Zellen nicht nachweisbar

Synopsis: Exazerbation des Erythematodes

Fall 24 : Patientin Z.E., 60 Jahre alt.
Seit 1947 ein geröteter, wenig erhabener, wenig schuppender, sich allmählich auf Pfennigstückgröße ausbreitender Herd im Bereich des Philtrums. Seit 7 Jahren zwei ca. fünfmarkstückgroße stark hyperkeratotische, in der Mitte atrophisierte Herde über dem linken Schulterblatt. Seit drei Jahren mehrere erythematöse papulöse Effloreszenzen auf der linken Wange.

Letzte Therapie: keine

Histologischer Befund: typischer Erythematodes chronicus discoides

Immunfluoreszenz: positiv (Ig M)

L.E.-Zellen nicht nachweisbar

L.E.-Test negativ

Verlauf: Es konnte im Beobachtungszeitraum keine Änderung des Befundes gesehen werden.

L.E.-Zellen nicht nachweisbar

Synopsis: keine Beeinflussung des Erythematodes

## VII. ERGEBNISSE

a) Von den Untersuchten hatten 8 Patienten (Fall 4, 5, 8, 16, 17, 20, 22, 24) ihre subjektiv meist nicht als schwer empfundenen Hauterscheinungen vor Beginn der Vakzinierungen über längere Zeit (mehr als drei Monate) nicht therapiert. Von diesen war bei 6 Patienten keine Beeinflussung des cutanen Erythematodes festzustellen, bei 2 Patienten kam es zu einer Remission (Fall 8, 16).

b) Bei den vorher therapierten Patienten war bei denen, die nach Versuchen mit externen Medikamenten zuletzt Chloroquin (Fall 6, 7, 14, 23), Azathioprin (Fall 15) oder Dehydrocorticosteron (Fall 10, 21) erhalten hatten, eine Exazerbation zu beobachten, die teilweise zum Abbruch des Versuches vor Ende der gesetzten Beobachtungsfrist zwangen. Bei dem Patienten von Fall 10 war Ultralan bei Beginn der Vakzinierungen nicht abgesetzt worden.

c) Die vorher allein extern behandelten Patienten (Fall 1, 2, 3, 9, 11, 12, 13, 18, 19) wiesen in der Mehrzahl keine dauerhafte Beeinflussung des Erythematodes sowie eine Exazerbation (Fall 9) und zwei Remissionen (Fall 12, 19) auf.

d) Schließlich kam es bei den unter der Therapie erscheinungsfreien Patienten (Fall 6, 14, 18, 23) zur Exazerbation, sofern sie vorher mit Chloroquin behandelt worden waren, während bei einer vorher lokal behandelten Patientin eine Exazerbation trotz

Licht- und Kälteexposition ausblieb, was einer positiven Beeinflussung entspricht (Fall 18).

e) Bei drei Patienten wurde der Einfluß der Vakzinierung auf den Nachweis fluoreszeinmarkierter Anti-Human-Immunglobulin-Ablagerungen untersucht. Es fand sich keine Beeinflussung dieses Befundes (Fall 1, 3, 5).

f) Das L.E.-Phänomen war bei allen Patienten vor den Vakzinierungen meist mehrfach nicht nachweisbar, mit Ausnahme des Patienten von Fall 10, bei dem vor 2 Jahren einmal vereinzelt L.E.-Zellen gesehen wurden.
Es fand sich bei keinem Patienten eine Veränderung dieses Befundes.

## VIII. DISKUSSION

Es war das Ziel der Untersuchungen, den Einfluß der Vaccinia-Vakzinierung auf das Krankheitsbild des cutanen Erythematodes zu beschreiben. Diese Untersuchungen wurden in der lichtarmen Jahreszeit (Dezember bis März) angestellt, weil hier die provozierende Wirkung des Sonnenlichtes auf den cutanen Erythematodes (VEIEL, 91) entfiel und es den Patienten leichter zugemutet werden konnte, auf die bisherige Therapie, wie etwa Lichtschutzmittel, zu verzichten.

Die Faktoren, die einen Einfluß auf die gewonnenen Ergebnisse haben könnten, sollen im folgenden diskutiert werden:

Der beobachtete Verlauf des Erythematodes bei den vorher lokal und den vorher gar nicht therapierten Patienten muß in Beziehung gesetzt werden zu den unter fast jeder Erythematodestherapie zu beobachtenden Schwankungen zwischen Exazerbation und Remission, so daß die hier beobachteten Remissionen nicht sicher als ein Ergebnis der Vakzinierungen interpretiert werden können. Nach HERRMANN (42) ist beim cutanen Erythematodes in 14,5 % aller Fälle eine Spontanheilung zu erwarten.
Die Anwendung der Vaccinia-Vakzinierung bei cutanem Erythematodes wurde angeregt durch die Beobachtung, daß eine Varizellen-Zoster-Virus-Infektion eine Remission eines cutanen oder akuten Erythematodes zur Folge haben kann. Daß durch eine Varizellen-Zoster-Infektion der Interferonspiegel in der Haut ansteigt, wiesen ARMSTRONG (2) und neuerdings STEVENS (84) nach. Als einer Varizellen-Zoster-Virus-Infektion folgend sind in der Literatur bereits Remissionen eines Lichen ruber (BONJEAU, 8),

einer Erythrodermie und einer Psoriasis vulgaris (STREITMANN, 86) sowie einer Sarkoidose (BRODKIN, 9) beschrieben worden. Andererseits ist die Koinzidenz von Herpes zoster und Erythematodes ohne positive Beeinflussung beider mehrfach beschrieben (HAMAGUCHI, 37; VACHTENHEIM, 90), sogar Herpes zoster als traumatische Provokation eines cutanen Erythematodes wurde beobachtet (KERN, 56).

Schließlich wurde die totale Remission eines Erythematodes im Verlauf einer lymphatischen Leukämie (ANDREEV, 1), nach Entfernung eines Ovar-Dysgerminoms (KAHN, 54) sowie nach Hinzutritt einer Lymphogranulomatose (SZEGEDI, 87; ANDREEV, 1; KLINGMÜLLER, 59) beobachtet. KLINGMÜLLER u. VORLAENDER (59) interpretieren ihre Beobachtung so, daß bei der Lymphogranulomatose durch Zerstörung immunkompetenten lymphatischen Gewebes die Produktion der für den Erythematodes charakteristischen zellfixierten Auto-Antikörper gestört und so dem Erythematodes der Boden entzogen wird. Auch MESZAROS (64) weist auf die Bedeutung der Lymphozyten beim Krankheitsbild des Erythematodes hin; er fand bei Lymphozyten von Patienten mit akutem Erythematodes eine sehr stark erhöhte Transformation zu lymphoblastenähnlichen Zellen, und auch bei Lymphozyten von Patienten mit chronischem Erythematodes lag die Transformationsrate über den Kontrollwerten. Entsprechend der Beobachtung von HIRSCHHORN (44), daß die von Sensibilisierten stammenden Lymphozyten sich in vitro bei Anwesenheit des spezifischen Antigens zu lymphoblastenähnlichen Zellen umwandeln, erklärt MESZAROS seine Befunde damit, daß in den Leukozyten Erythematodes-Kranker spezifische Antigene liegen

und unter bestimmten Umständen freigesetzt werden, gegen die bereits Antikörper in einigen Lymphozyten bereitliegen. Diese Lymphozyten transformieren sich dann zu blastenähnlichen Zellen. MARUYAMA (63) erklärt die von ihm beobachtete Remission mehrer Erythematodesfälle bei Hinzutritt von Varizella-Zoster-Virus-Infektionen mit der bei diesen Infektionen häufig zu beobachtenden Serum-Gammaglobulinverminderung (REICHEL, 74), die eine Antikörperabsorption und Ausschaltung der erythematodes-spezifischen Antigen-Antikörper-Reaktion bewirke. Der Nichtbeeinflussung unserer Erythematodesfälle mag die beschriebene erfolgreiche therapeutische Beeinflussung durch Vakzinierung bei lange bestehenden rekurrierenden Viruserkrankungen wie dem Herpes simplex (SCHIFF, 76; SCHMID, 77; BECK, 5) und dem Herpes zoster (SCHMID, 77; BECK, 5) gegenübergestellt werden. ISRAEL (50) wendete die Vaccinia-Vakzinierung erfolgreich in der Therapie der verruca vulgaris an und HUNTER-CRAIG (48) sah Erfolge gegen Hautabsiedlungen metastasierender Melanome.

Das Interferon wurde als Therapeutikum bisher von JONES (51) erfolgreich bei der Vakzine-Keratitis des Menschen angewandt. ARMSTRONG (2) versuchte eine Varizellen-Infektion beim Menschen mit einem synthetischen Interferonstimulierer zu beeinflussen und TILZ (89) sah mit Induktoren Erfolge bei chronischer myeloischer Leukämie in akuter Exazerbation und bei einem Lymphosarkom bei Menschen.

Die von anderen Autoren bei der Anwendung der Vakzinierung verwendeten Dosen liegen über den unseren: BECK (5) gab bei rezidivierendem Herpes simplex bis zu acht mal je 1 ml Vaccinia-Antigen, KERN (57) inokulierte durchschnittlich 7,5 mal Lebendvakzine. BODO (7) weist darauf hin, daß jedes Virus-Zell-System unterschiedlich

empfindlich gegen Interferon ist. Nach HO (46) besteht bei der Interferonstimulierung das Problem der Toleranz, denn nach einmaliger Einspritzung eines induzierenden Stoffes wird die Wirkung einer zweiten Einspritzung sehr verringert, erst nach Ablauf von ca. 14 Tagen ist mit einer gleich starken Stimulierung zu rechnen.
Auf die Bedeutung der Applikationsart für die Wirksamkeit des Interferoninduzierers weist CAME (15) hin, er sah bei intraperitonealer Applikation eines Induktors eine gute, bei intravenöser eine schlechte Interferonbildung bei der Maus. BECK (5) gab das Vaccinia-Antigen intramuskulär, ISRAEL (50), HUNTER-CRAIG (48) und KERN (57) applizierten intracutan. SCHAFER (75) fand nach oraler Induktorgabe Interferon in der Milch bei der Maus.

Das Versagen mancher Chargen des Vaccinia-Virus sah ISAACS (SCIENTIFIC COMMITEE, 80) bei dem Versuch der Interferonstimulierung und auch WHEELOCK (94) fand in einigen der von ihm untersuchten Vaccinia-Impfkrusten kein Interferon.

Die Hautläsionen der von uns untersuchten Patienten bestanden zumeist länger als ein Jahr. HASHIMOTO (39) fand in älteren Läsionen weniger virusartige Einschlüsse als in frischen, wie auch PRUNIERAS (71), der eine negative Korrelation zwischen der Anzahl der gefundenen Einschlüsse und dem Alter der Hautläsionen fand. BURNHAM (13) dagegen fand keine strenge Korrelation zwischen dem Alter der Läsionen oder dem Alter der Erkrankung und positivem Ausfall des Immunfluoreszenz-Band-Testes.
Die Vaccinia-Vakzinierung hat den negativen Ausfall der L.E.-Zell-Suche bei unseren Patienten nicht beeinflußt.

Nach HERRMANN (41) wird das L.E.-Phänomen positiv, wenn die Konzentration der antinukleären Faktoren so groß ist, daß das Antikörper-N (Stickstoff) größer als 10 µg/ml Serum wird. Der Autor beobachtete eine Ausschüttung antinukleärer Faktoren durch unspezifische Reizung des immunologischen Abwehrsystems mit Pyrexal, ohne daß das L.E.-Phänomen jedoch positiv wurde. BÄUMER u. ROHDE (4) beobachteten die Unterdrückung des L.E.-Zellphänomens unter Azathioprin, Chloroquin und Kortison. Die Autoren vermuten eine Wirkung der unterdrückenden Medikamente auf die Lymphozyten.

Die Beeinflussung des Immunfluoreszenznachweises durch Medikamente ist kaum untersucht worden. BURNHAM (13) fand keine Korrelation eines positiven Fluoreszenz-Band-Befundes zur Positivität des L.E.-Testes oder des L.E.-Zellphänomens. Er fand den Fluoreszenz-Band-Test positiv auch nach einer Medikation von Chloroquin über eine längere Zeit, nach Steroidmedikation und nach Hydrochloroquinsulfat, jeweils kurzzeitig gegeben.

## IX. ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob auf immuntherapeutischem Wege ein Einfluß auf den cutanen Erythematodes zu erzielen ist. Dafürsprechende klinische Beobachtungen und theoretische Überlegungen werden diskutiert, und es wird über einen Therapieversuch mit Vaccinia-Antigen bei 24 Patienten mit cutanem Erythematodes berichtet. Als Kriterien dienten klinische Veränderungen des Hautbefundes sowie Änderungen der Immunfluoreszenz- und der L.E.-Zell-Befunde.
Ein sicherer therapeutischer Einfluß der Impfung mit Vaccinia-Antigen konnte nicht festgestellt werden.

## X. LITERATURVERZEICHNIS

1.) ANDREEV, V., N. ZLATKOV: Systemic lupus erythematosus and neoplasia of the lymphoreticular system.
Brit. J. Derm. 80, 503 (1968)

2.) ARMSTRONG, R., M. GURWITH, D. WADDELL, T. MERIGAN: Cutaneous interferon production in patients with Hodgkin's disease and other cancers infected with varicella or vaccinia.
New Engl. J. Med. 283, 1182-1187 (1970)

3.) ASCH, B., G. GIFFORD: Fowlpox virus: Interferon production and sensitivity.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 135, 177-179 (1970)

4.) BÄUMER, A., D. ROHDE: Einfluß von Azathioprin auf das LE-Zellphänomen bei 10 Patienten mit Lupus erythematosus disseminatus.
Z. Rheumaforschg. 29, 294-299 (1970)

5.) BECK, I.: Die Behandlung des Zoster und des rezidivierenden Herpes simplex mit Vakzine-Antigen.
Die Gelben Hefte 15, 754-759 (1968)

6.) BLOODWORTH, J., W. SHELP: Endothelial cytoplasmic inclusions.
Arch. Path. 90, 252-258 (1970)

7.) BODO, G.: Interferone: Bildung, Charakterisierung und Wirkungsweise.
Wien. Klin. Wschr. 81, 571-576 (1969)

8.) BONJEAU, M., A. LECLERQ: Zoster der Brust nach Lichen ruber.
Derm. Wschr. 144, 1284 (1961)

9.) BRODKIN, R.: Sarcoidosis and varicella.
Acta dermat.-venereol. 43, 570-572 (1963)

10.) BURCH, P., N. ROWELL: Lupus erythematosus: Analysis of the sex- and age-distributions of the discoid and systemic forms of the disease in different countries.
Acta dermat.-venereol. 50, 293-301 (1970)

11.) BURNHAM, T., G. FINE: The immunfluorescent "band" test for lupus erythematosus: I. Morphologic variations of the band of localized immunglobulins at the dermal-epidermal junction in lupus erythematosus.
Arch. Derm. 99, 413-420 (1969)

12.) BURNHAM, T., T. NEBLETT, G. FINE: The application of the fluorescent antibody technic to the investigation of lupus erythematosus and various dermatoses.
J. Invest. Derm. 41, 451-456 (1963)

13.) BURNHAM, T., G. FINE, T. NEBLETT: Immunfluorescent "band" test for lupus erythematosus: II. Employing skin lesions.
Arch. Derm. 102, 42-50 (1970)

14.) CABRÉ, J.: persönliche Mitteilung

15.) CAME, P., M. LIEBERMANN, A. PASCALE, G. SHIMONASKI: Antiviral activity of an interferon-inducing synthetic polymer.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 131, 443-446 (1969)

16.) CHORZELSKI, T., S. JABLONSKA, M. BLASZCZYK: Immunpathologic investigations in lupus erythematosus.
J. Invest. Derm. 52, 333-338 (1969)

17.) CORMANE, R.: "Bound" globulin in the skin of patients with chronic discoid lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus.
Lancet I, 534-535 (1964)

18.) CORMANE, R., R. BALLIEUX, G. KALSBEEK, W. HYMANS: Classification of immunglobulins in the dermo-epidermal junction in lupus erythematosus.
Clin. Exp. Immunol. 1, 207-212 (1966)

19.) DEICHER, H.: Lupus erythematodes visceralis.
in: Autoimmunerkrankungen, Klinik und Therapie.
Schattauer-Verlag Stuttgart, New York, 1969

20.) DE LA FAILLE-KUYPER, E., R. CORMANE: The occurence of certain serum factors in the dermal-epidermal junction and vessel walls of the skin in lupus erythematosus and other (skin) diseases.
Acta dermat.-venereol. 48, 578-588 (1968)

21.) DOEGLAS, H.: Follow-up of patients with chronic discoid lupus erythematosus.
Dermatologica 127, 211-215 (1963)

22.) DUBOIS, E.: Lupus erythematosus.
McGraw-Hill Book Company, New York, Toronto, Sydney, London, 1966, S. 114

23.) EHRENGUT, W.: Über den Nachweis der vakzinalen Allergie mit formalininaktiviertem Vakzinevirus bei narbenlosen Wiederimpflingen.
Dtsch. Med. Wschr. 86, 264-266 (1961)

24.) EHRENGUT, W.: Allergie- und Immunitätslage nach Vaccinia- und Variolainfektion.
Beihefte zum Archiv für Kinderheilkunde 59, S. 10 (1968), Enke Verlag Stuttgart

25.) FREEMAN, R., J. KNOX, D. OWENS: Cutaneous lesions of lupus erythematosus induced by monochromatic light.
Arch. Derm. 100, 677-682 (1969)

26.) FRIEDMAN, R., S. BARON, C. BUCKLER, R. STEINMULLER: The role of antibody, delayed hypersensitivity and interferon production in recovery of guinea pigs from primary infection with vaccinia-virus.
J. Exp. Med. 116, 347-356 (1962)

27.) GILDEMEISTER, E., K. HERZBERG: Experimentelle Untersuchungen über Herpes.
Dtsch. Med. Wschr. 51, 1647-1651 (1925)

28.) GLASGOW, L., K. HABEL: The role of interferon in vaccinia virus infection of mouse embryo tissue culture.
J. Exp. Med. 115, 503-512 (1962)

29.) GLASGOW, L., K. HABEL: Interferon production by mouse-leucocytes in vitro and in vivo.
J. Exp. Med. 117, 149-160 (1963)

30.) GOLD, S.: Management of cutaneous lupus erythematosus.
Brit. Med. J. I, 224-226 (1967)

31.) GRAUSZ, H., L. EARLEY, B. STEPHENS, J. LEE, J. HOPPER: Diagnostic import of virus-like particles in the glomerular endothelium of patients with systemic lupus erythematosus.
New Engl. J. Med. 283, 506-511 (1970)

32.) GREEN, J., S. COOPERBAND, S. KIBRICK: Immune specific induction of interferon production in cultures of human blood lymphocytes.
Science 164 (II), 1415-1417 (1969)

33.) GRESSER, I.: Production of interferon by suspensions of human leucocytes.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 108, 799-803 (1961)

34.) GRICE, K., D. DONIACH, J. TURK: Discoid lupus erythematosus at the site of an intradermal injection of killed staphylococcus aureus.
Clin. Exp. Immunol. 2, 489-495 (1967)

35.) GYÖRKEY, F., K. MIN, J. SINKOVICS, P. GYÖRKEY: Systemic lupus erythematosus and myxovirus.
New Engl. J. Med. 280, 333 (1969)

36.) HAIM, S., A. SHAFRIR: The nature of discoid lupus erythematosus.
Acta dermat.-venereol. 50, 86-88 (1970)

37.) HAMAGUCHI, T.: Lupus erythematosus and herpes zoster.
Mie Medical Journal 19, 189-192 (1970)

38.) zit. nach HARGRAVES, M.: Discovery of the LE cell and its morphology.
Mayo Clin. Proc. 44, 579-599 (1969)

39.) HASHIMOTO, K., D. THOMPSON: Discoid lupus erythematosus. Electron microscopic studies of paramyxovirus-like structures.
Arch. Derm. 101, 565-577 (1970)

40.) HERRMANN, W.: Der chronische Erythematodes.
Internist 4, 480-488 (1963)

41.) HERRMANN, W.: Erythematodes und LE-Faktor.
in: Autoimmunerkrankungen, Klinik und Therapie.
Schattauer Verlag Stuttgart, New York, 1969

42.) HERRMANN, W., H. KOCH, G. HÖFT: Katamnestische Untersuchungen über den Verlauf des chronischen Erythematodes.
Hautarzt 13, 309-315 (1962)

43.) HERRLICH, A.: Über Vaccine-Antigen. Versuch einer Prophylaxe neuraler Impfschäden.
Münch. Med. Wschr. 101, 12-14 (1959)

44.) HIRSCHHORN, K., F. BACH, R. KOLODNY, I. FIRSCHEIN, N. HASHEM: Immune response and mitosis of human peripheral blood lymphocytes in vitro.
Science 142, 1185-1187 (1963)

45.) HO, M.: The production of interferon.
in: Frontiers of Biology Vol. 2
FINTER, N.: Interferons
North-Holland Publishing Company, Amsterdam
1966

46.) HO, M.: Das Interferonsystem und seine Bedeutung
für die Virustherapie.
Verhandl. Dtsch. Gesellsch. Inn. Med. Band 75,
612-618 (1969)

47.) HO, M.: Interferon and herpes zoster.
New Engl. J. Med. 283, 1222-1223 (1970)

48.) HUNTER-CRAIG, I., K. NEWTON, G. WESTBURY,
B. LACEY: Use of vaccinia virus in the treat-
ment of metastatic malignant melanoma.
Brit. Med. J. II, 512-515 (1970)

49.) ISAACS, A., J. LINDENMANN: Virus interference.
I. The interferon.
Proc. Roy. Soc. B 147, 258-267 (1957)

50.) ISRAEL, R.: Treatment of warts by vaccination.
Arch. Derm. 100, 222-223 (1969)

51.) JONES, B., M. AL-HUSSAINI: Vaccinal keratitis
treated with interferon.
Lancet I, 875-879 (1962)

52.) JUNGWIRTH, C., I. HORAK, G. BODO: Interferon.
Zbl. f. Bakt. (Orig.) 212, 370-374 (1969-70)

53.) KALSBEEK, G., R. CORMANE: The occurence of immunglobulins in the dermo-epidermal junction of the skin in lupus erythematosus and related syndroms.
Dermatologica 135, 205-215 (1967)

54.) KAHN, M.: Systemic lupus erythematosus and ovarian dysgerminoma: remission of the systemic l. e. after extirpation of the tumor.
Clin. Exp. Immunol. 1, 355-359 (1966)

55.) KAWANO, K., L. MILLER, P. KIMMELSTIEL: Virus-like structures in lupus erythematosus.
New Engl. J. Med. 281, 1228-1229 (1969)

56.) KERN, A., B. SCHIFF: Discoid lupus erythematosus following trauma.
Arch. Derm. 75, 685-688 (1957)

57.) KERN, A., B. SCHIFF: Smallpox vaccination in the management of recurrent herpes simplex: a controlled evaluation.
J. Invest. Derm. 33, 99-102 (1959)

58.) KLEINSCHMIDT, W., L. ELLIS, R. VAN FRANK, E. MURPHY: Interferon stimulation by a double stranded RNA of a mycophage in statolon preparations.
Nature 220, 167-168 (1968)

59.) KLINGMÜLLER, G., K. VORLAENDER: Besserung eines Lupus erythematodes durch Auftreten einer Lymphogranulomatose.
Münch. Med. Wschr. 107, 467-472 (1965)

60.) KORTING, G.: Therapie der Hautkrankheiten, S. 165
Schattauer Verlag Stuttgart, New York, 1970

61.) LAMPSON, G., A. TYTELL, A. FIELD, M. NEMES, M. HILLEMANN: Inducers of interferon and host resistance.
I. Double-stranded RNA from extracts of penicillium funiculosum.
Proc. Nat. Acad. Sci. 58, 782-789 (1967)

62.) MARMONT, A., M. PIUMA, G. CAPPONI: Eine einfache, empfindliche und sichere Methode zur Auslösung des L.E.-Phänomens durch mechanische Schädigung der Leukocyten des Substrates, mit besonderer Berücksichtigung der Befunde bei Lupus erythematodes und Polyarthritis chronica.
Schweiz. Med. Wschr. 87, 1253-1257 (1957)

63.) MARUYAMA, H., T. SATHO, S. KASHIWAZAKI: A case of systemic lupus erythematosus with hypogammaglobulinemia.
J. Jap. Soc. Intern. Med. 60, 42-48 (1971)

64.) MESZAROS, C., E. NAGY: Lymphocytentransformation bei autoimmunen Hautkrankheiten.
Zschr. Haut-Geschl.krkh. 44, 265-268 (1969)

65.) MUELLER-ECKHARDT, Ch.: Lupus erythematodes disseminatus: Modell einer "Autoimmunkrankheit"?
Dtsch. Med. Wschr. 94, 1024-1031 (1969)

66.) MÜLLER-HERMELINK, H., K. LENNERT: Virus-ähnliche Strukturen in einem Lymphknoten bei Lupus erythematosus visceralis.
Virchows Arch. Abt. B. Zellpath. 7, 367-370 (1971)

67.) NEFF, J., J. LANE: Vaccinia necrosum following smallpox vaccination for chronic herpetic ulcers.
J A M A 213 (I), 123-125 (1970)

68.) NORTON, W.: Endothelial inclusions in active lesions of systemic lupus erythematosus.
J. Lab. Clin. Med. 74, 369-379 (1969)

69.) PASCHER, F.: Lupus erythematodes discoides in: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. J. JADASSOHN, Ergänzungswerk Band II/2 Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1965

70.) PRUNIERAS, M., C. GRUPPER: Présance d'inclusions dans les cellules endothéliales du lupus érythémateux chronique.
Presse Méd. 78, 841-842 (1970)

71.) PRUNIERAS, M., C. GRUPPER: Premier essai de corrélation entre clinique, sérologie, microscopie optique et électronique sur 42 cas de lupus érythémateux.
Bull. Dermat. 77, 843-847 (1970)

72.) PRUNIERAS, M., C. GRUPPER, R. DUREPAIRE, E. BELTZER-GARELLY, M. REGNIER: Étude ultrastructurale de la peau dans 42 cas de lupus érythémateux.
Presse Méd. 78, 2475-2479 (1970)

73.) RANDOW, U., N. SÖNNICHSEN: Die Beziehungen der verschiedenen Lupus-erythematodes-Formen zueinander.
Derm. Wschr. 150, 489-497 (1965)

74.) REICHEL, W., K. BOSSE: Immunglobulinveränderungen bei Herpes zoster.
Hautarzt 22, 333-335 (1971)

75.) SCHAFER, T., M. LIEBERMANN, M. COHEN, P. CAME: Interferon administered orally: protection of neonatal mice from lethal virus challenge.
Science 176, 1326-1327 (1972)

76.) SCHIFF, B., A. KERN: Multiple smallpox vaccination in the treatment of recurrent herpes simplex.
Postgrad. Med. 15, 32 (1954)

77.) SCHMID, U.: Vaccinia-antigène dans l'herpès récidivant.
Dermatologica 135, 219-220 (1967)

78.) SCHMITT, D., H. PERROT, J. THIVOLET: Contribution à l'étude des inclusions du lupus érythémateux. Aspects particuliers de la membrane cellulaire.
Presse Méd. 79, 812 (1971)

79.) SCHMITT, D., J. THIVOLET, H. PERROT, J. LEUNG TACK, D. GERMAIN: Aspects ultrastructuraux des inclusions de type viral dans les lésions cutanées du lupus aigu et du lupus discoide fixe.
Arch. Derm. Forsch. 241, 317-328 (1971)

80.) SCIENTIFIC COMMITEE ON INTERFERON: Effect of interferon on vaccination in volunteers. Lancet I, 873-875 (1962)

81.) SINKOVICS, J.: Working hypothesis: viral etiology of autoimmune disease. New Engl. J. Med. 280, 903-904 (1969)

82.) SINKOVICS, J.: Virus-like particles in systemic lupus erythematosus. New Engl. J. Med. 284, 107-108 (1971)

83.) SÖNNICHSEN, N., G. APOSTOLOFF: Die Bestimmung antinukleärer Faktoren beim Lupus erythematodes. Derm. Wschr. 151, 880-883 (1965)

84.) STEVENS, D., T. MERIGAN: Interferon, antibody and other host factors in herpes zoster. J. Clin. Invest. 51, 1170-1178 (1972)

85.) STEWART, W., R. LOCKART: Relative antiviral resistance induced in homologous and heterologous cells by crossreacting interferons. J. Virol. 6, 795-799 (1970)

86.) STREITMANN, B.: Über die gegenseitige Beeinflussung von Kombinationskrankheiten. Zschr. Haut-Geschl.krkh. 43, 243-246 (1968)

87.) SZEGEDI, G., E. NAGY, P. DAROCZI: Lymphogranulomatose im Anschluß an ein Autoimmunkrankheitsbild. Zschr. Haut-Geschl.krkh. 43, 363-368 (1968)

88.) TAN, E.: Antibodies to desoxyribonucleic acid irradiated with ultraviolett light: Detection by precipitins and immunofluorescence. Science 161, 1353-1354 (1968)

89.) TILZ, G.: Zelluläre und humorale Abwehr. Med. Klin. 67, 341-345 (1972)

90.) VACHTENHEIM, J.: Herpes simplex und systematischer Lupus erythematodes. Hautarzt 14, 511 (1963)

91.) VEIEL, F.: Lupus erythematodes (CAZENAVE). in: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. J. JADASSOHN Band X/1 Springer-Verlag Berlin, 1931

92.) VILCEK, J.: Interferon Virology Monographs VI, S. 3 Springer-Verlag Wien, New York, 1969

93.) WELLER, T., A. COONS: Fluorescent antibody studies with agents of varicella and herpes zoster propagated in vitro. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 86, 789-794 (1954)

94.) WHEELOCK, E.: Interferon in dermal crusts of human vaccinia virus vaccinations. Possible explanation of relative benignity of variolation smallpox. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 117, 650-653 (1964)

Herrn Professor Dr. G. STÜTTGEN danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und seine Beratung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. REMY für seine hilfreichen Ratschläge sowie den Mitarbeitern der Hautklinik, die mich bei der Durchführung der Untersuchungen unterstützten.

## XI. LEBENSLAUF

Am 8. Januar 1942 wurde ich in Hamburg als Sohn von Carla und Paul Hagen geboren.

Von 1948 bis 1962 besuchte ich in Hamburg-Harburg die Schule bis zur Reifeprüfung.

Nach Ableistung des Wehrdienstes von 1962 bis 1964 studierte ich Medizin an den Universitäten in Hamburg und Mainz, wo ich 1970 das Staatsexamen ablegte. Im selben Jahr bestand ich in Frankfurt das E.C.F.M.G.-Examen.

Meine Medizinalassistentenzeit erfolgte an Berliner Krankenhäusern (Dermatologische Abteilung des Städtischen Krankenhauses Britz; II. Innere Abteilung des Städtischen Auguste-Viktoria-Krankenhauses; Chirurgische Abteilung des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses) von Oktober 1970 bis Oktober 1971.

Anschließend führte ich die Untersuchungen für die vorliegende Arbeit in der Hautpoliklinik der Freien Universität, im Rudolf-Virchow-Krankenhaus, durch.

Seit April 1972 bin ich als wissenschaftlicher Assistent am Institut für Neuropsychopharmakologie der Freien Universität Berlin tätig.